



**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

In re patent application of

Docket No.: 03280087US

Hiroatsu Toi, et al.

Serial No.: 10/714,889

Group Art Unit: 1743

Filed: November 18, 2003

Examiner: Unassigned

For: **CONTROL DEVICE FOR AUTOMATIC LIQUID HANDLING SYSTEM**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

**SUBMISSION OF PRIORITY DOCUMENT**

Sir:

Submitted herewith is a certified copy of Japanese Application Number 2002-334431  
filed on November 18, 2002, upon which application the claim for priority is based.

Respectfully submitted,

Andrew M. Calderon  
Reg. No. 38,093

McGuireWoods LLP  
1750 Tysons Boulevard, Suite 1800  
McLean, VA 22102  
(703)712-5000

\\COM\420689.1

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日  
Date of Application:

2002年11月18日

出 願 番 号  
Application Number:

特願2002-334431

[ ST.10/C ]:

[ JP2002-334431 ]

出 願 人  
Applicant(s):

日立工機株式会社



2003年 6月13日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3046329

【書類名】 特許願

【整理番号】 2002263

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 G01N 35/10

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市武田 1 0 6 0 番地 日立工機株式会  
社内

【氏名】 戸井 寛厚

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市武田 1 0 6 0 番地 日立工機株式会  
社内

【氏名】 大澤 秀隆

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市武田 1 0 6 0 番地 日立工機株式会  
社内

【氏名】 山田 健二

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県ひたちなか市武田 1 0 6 0 番地 日立工機株式会  
社内

【氏名】 大河原 正

【特許出願人】

【識別番号】 000005094

【氏名又は名称】 日立工機株式会社

【代表者】 武田 康嗣

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 000664

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1  
【物件名】 要約書 1  
【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 自動分注装置

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 複数の分注チップと、該分注チップを収納するための分注チップ容器と、該分注チップを装着して液体の吸引及び吐出が可能な分注ヘッドと、該分注ヘッドを移動させるための移送手段と、試薬が入った試薬容器と、複数のウェルを有するマイクロプレートを設置し、前記分注ヘッドの吸引及び吐出動作、並びに前記移送手段による分注ヘッドの移動を制御するための制御装置を備え、前記制御装置に入力された作業工程により、前記マイクロプレートに複数の試薬を注入するように構成される自動分注装置において、  
前記制御装置に入力された運転条件により、前記分注チップ容器へセットする前記分注チップの配置を演算する分注チップ演算手段と、配置位置を表示することのできる表示部と、前記配置位置を記憶するための記憶装置を設けたことを特徴とする自動分注装置。

【請求項 2】 前記制御装置に入力された運転条件により、指定された試薬の使用量を演算し、且つ前記試薬容器への試薬の配置を演算する試薬使用量及び配置演算手段と、算出された試薬の使用量と前記試薬容器への配置位置を表示することのできる表示部と、前記試薬の使用量と前記試薬容器への配置位置を記憶するための前記記憶装置を設けたことを特徴とする請求項 1 記載の自動分注装置。

【請求項 3】 前記演算された結果を、前記制御装置に入力された作業工程毎に色分けして表示することを特徴とする請求項 1 乃至請求項 2 記載の自動分注装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、薬物代謝試験などで使用される試薬及び酵素を用いた分注チップや試薬の配置を自動演算する自動分注装置の制御装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】

新薬の開発において、この種の薬物代謝試験は頻繁に実施されており、その作業は膨大傾向にあって、手作業による人的ミスを排除したいという要望もあり、人手に依る作業から自動化へと移行しつつある。

## 【 0 0 0 3 】

代謝試験における従来の技術には、X Y Z 軸からなるロボットの先端に、分注プローブを1本設けた自動試験装置を用いて、4群のバイアルがバイアルラック、サーモミキサー、クーラーユニット、試料容器で起立保持されて、それぞれ定位置に配置されている。これらのレイアウトは任意に変更できるものがある（例えば、特許文献1参照）。

## 【特許文献1】

特開 2 0 0 0 - 8 3 6 5 0 号公報

## 【 0 0 0 4 】

## 【発明が解決しようとする課題】

上記した手法では、分注プローブが1本のため高速に多くの試験を処理できないという欠点がある。そこで、最近では、コスト低減のため扱う試料を微量にして、バイアルの代わりに、ウェルが縦n個横m個の格子状に配置されて形成されたマイクロプレートが用いられている。このマイクロプレートを使用して、一列に配置された複数連の着脱可能な分注チップを装着した分注ヘッドをロボットに持たせて、薬物代謝試験を高速・大量に処理できる自動分注装置が考案されている。従来、この種の試験を行う場合、分注チップを収納しておくための分注チップ容器の分注チップ保持部全てに分注チップをセットすれば良いという訳ではなく、予め、オペレータが分注チップ配置の適切な位置を考慮して分注チップを配置しなければならないという面倒な作業が必要であった。

## 【 0 0 0 5 】

また同時に、試験を実施する時に使用するの試薬の量やその配置なども、予めオペレータが計算して配置を決定するという作業が必要であった。

## 【 0 0 0 6 】

本発明の目的は、分注チップ容器へセットする分注チップの配置を演算してオペレータへ知らせ、また、試薬の使用量やその試薬の配置も演算してオペレータ

へ知らせる使い勝手の良い操作性に優れた制御装置を搭載した自動分注装置を提供することを目的としている。

#### 【 0 0 0 7 】

##### 【課題を解決するための手段】

上述した課題を解決するために、本発明の自動分注装置の制御装置において、一列に並んで配置された複数の分注チップが、着脱可能であって、液体の吸引及び吐出を行うための分注ヘッドと、前記分注ヘッドを X 軸、Y 軸、Z 軸方向へ移行させるための移送手段と、該移送手段の Z 軸部材先端に分注ヘッドを設け、移送手段に設けられた分注ヘッドの可動範囲の下方に、分注チップを整列させて収容する分注チップ容器と、複数の試薬を収容可能な試薬容器と、複数のウェルが格子状に形成されて供試物が入ったマイクロプレートを予め設定された位置へ配置し、分注ヘッドの吸引及び吐出動作、並びに移送手段による位置決めの制御、更に試薬を分注する作業工程を入力できる制御装置とから構成される自動分注装置において、

予め設定されたマイクロプレートのウェルの分注範囲と、分注方向の情報から、分注チップ容器へセットすべき分注チップの配置を演算してオペレータへ指示する表示部と、分注チップ配置演算手段を設けることにより達成できる。

また、予め設定された所定の試薬と、マイクロプレートの 1 つのウェルに注入する試薬の分注量と、マイクロプレートのウェルの分注範囲と、分注方向の情報から、指定された試薬の使用量と、配置を演算するための試薬使用量演算手段を設け、前記算出された該試薬の使用量と試薬容器への試薬の配置を指示する表示部と、前記算出された該試薬の使用量と試薬容器への試薬の配置を記憶しておく記憶装置を設けることにより達成できる。

#### 【 0 0 0 8 】

##### 【発明の実施の形態】

本発明の一実施例について図面を参照しながら具体的に説明する。図 1 は本発明の自動分注装置 1 の斜視図であり、自動分注装置本体 2 とそれを制御する制御装置 3、例えば汎用のパーソナル・コンピュータから構成され、LAN (Local Area Network) などの通信ケーブル 4 で接続されている。自動分注装置本体 2 は

、3次元空間を移動して位置決めが可能な移送手段であるロボット5と、ロボット5の先端に設けた分注ヘッド6と、制御装置3に入力された条件をもとに、自動分注装置本体2を駆動させる回路7が設けられている。

## 【0009】

ロボット5は、各軸互いに直交に構成されたX軸・Y軸・Z軸を有し、図示していないステッピングモータによって駆動され位置決めされるようになっている。またロボット5の駆動モータはサーボモータなどであっても良い。分注ヘッド6は、一列に並んで配置された複数の分注チップ8が着脱可能であって、該分注チップ8を装着することにより液体の吸引及び吐出を可能としている。例えば前記分注ヘッドは12連のシリンジ（図示せず）が1つのステッピングモータで駆動されるように構成され、そのシリンジ個々の間隔はマイクロプレート11のウェル間隔と同じ9mmピッチで配置されており、分注チップ8を装着してシリンジを駆動することにより液体の吸引及び吐出動作を実行する。

## 【0010】

ロボット5に取り付けられた分注ヘッド6の可動範囲の下方には、分注チップ8が分注ヘッド6に装着でき、且つマイクロプレート11のウェル間隔と同じ9mmピッチで配置できる分注チップ容器9と、試薬が入った試薬容器10と、試験の対象となる供試物が入ったマイクロプレート11と、使用済みの分注チップ8を廃棄する廃棄容器14を配置している。マイクロプレート11は複数のウェルが縦n個横m個あって格子状に配置されるよう形成されており、例えば8×12の96ウェルを有する。また、分注ヘッド6は90度旋回できるようになっており、マイクロプレート11の縦・横どの方向からも分注動作ができるように構成してある。

## 【0011】

自動分注装置本体2には天井部分と側面部分にカバー15が設けられており、また前面には図示されていないドアが設けてあるので、前記ドアを開けて試薬や供試物などの準備をし、動作実行時はドアを閉じて自動分注装置1を動作させる。人体への安全を確保するため、ドアには開閉を検出するリードスイッチ16を設けてあり、ドア開時はリードスイッチ16の接点が開いて、電氣的に各軸のモ



ータを駆動する電源ラインが遮断されてロボット 5 が停止するようになっている。

#### 【 0 0 1 2 】

図 2 は、上空から各容器の配置を示した図であり、左側に分注チップ 8 を整列して収容する分注チップ容器 9 a、9 b、中央に試薬容器 1 0 a、1 0 b、右側にマイクロプレート 1 1 と廃棄容器 1 4 を配置している。試薬容器 1 0 a は試薬を注入するエリアが A 列～H 列まで分かれており、また試薬容器 1 0 b は試薬を注入するエリアが 1 列～1 2 列まで分かれているので、試薬容器 1 0 a 及び試薬容器 1 0 b の各エリアには別々の試薬を注入することができる。分注ヘッド 6 が縦向きの際は分注チップ容器 9 a と試薬容器 1 0 a を使用し、分注ヘッド 6 が横向きの際は分注チップ容器 9 b と試薬容器 1 0 b を使用する。廃棄容器 1 4 は分注ヘッド 6 が縦向きでも横向きでも廃棄可能な大きさにしてある。図 2 に示す配置は一例を示した物であり、これらの容器の配置は、試験内容に応じて自由に配置しても良い。但し、配置の情報は予め制御装置 3 に入力して記憶させる必要がある。

#### 【 0 0 1 3 】

試薬反応試験を実施する場合は、試薬は一般的に保冷するため、図 1 に示すように試薬容器 1 0 の下にクーラー 1 2 を配置して試薬を例えば 4℃ に保冷し、また、試薬注入後は、温度を一定に保ちながら振盪させる、いわゆるインキュベーター動作を実行するため、マイクロプレート 1 1 は一定温度で振盪するシェーカー 1 3 に載せてある。

#### 【 0 0 1 4 】

制御装置 3 は、ロボット 5 を制御して所望の位置へ分注ヘッド 6 を位置決めし、分注ヘッド 6 を制御して液体の吸引及び吐出動作を実行する。また、制御装置 3 には、図 3 に示すような例えば試薬反応試験などの工程（プロトコール）が入力できるようになっている。制御装置 3 からの工程の入力は、入力部 A 1 7 や入力部 B 1 8 を使って行なわれる。

#### 【 0 0 1 5 】

図 3 に工程を作成する時の作成画面の一例を示す。工程を作成する時は、左側

の編集メニュー 3 2 の中から実行したい工程を一つ選択して工程欄 3 3 へ移動する。例えば、編集メニュー 3 2 の分注を選択して工程欄 3 3 に移動すると、分注作業に必要な情報入力画面 3 4 が表れ、試薬の選択 3 7 や分注量の設定 3 8、分注先のウェルの範囲指定 3 5、分注方向 3 6 (例えば、分注方向 3 6 の→の記号はマイクロプレート 1 1 の A 列目から H 列目の方向に向って分注作業を行うことを表し、また↑の記号はマイクロプレート 1 1 の 1 行目からから 1 2 行目の方向に向って分注作業を行うことを表している。) などを入力すれば良い。

## 【 0 0 1 6 】

図 3 の右側は“インキュベート→停止液分注”の情報入力画面 3 4 であり、反応停止試薬を注入するまでの時間を設定できる時間設定手段 3 0 が設けられている。また、停止試薬を注入するマイクロプレート 1 1 のウェルの範囲 3 5 は、所望の範囲で設定できるようになっており、ウェル 1 個や列毎の設定も可能としている。更に、制御装置 3 にはマイクロプレート 1 1 の各列毎に試薬を分注した直後から時間を計測する計時手段 3 1 が設けられている。制御装置 3 は工程を実行する際、予め時間設定手段 3 0 に設定された反応停止試薬を注入するまでの時間と、反応開始試薬を注入した直後から時間を計測する計時時間 3 1 を比較して、計時時間が設定された時間に達した時、反応停止試薬を注入する動作を実行する。

## 【 0 0 1 7 】

また、制御装置 3 は、分注や希釈などの工程の詳細な情報から分注チップ容器 9 へセットすべき分注チップ 8 の配置を演算する分注チップ配置演算手段 7 0 と、試薬の使用量と試薬容器への試薬の配置を演算する試薬使用量及び配置演算手段 8 0 を備えている。分注チップ配置演算手段 7 0 は、マイクロプレート 1 1 のウェルの分注範囲 3 5 と分注方向 3 6 の指定された情報から、分注チップ容器 9 へセットすべき分注チップ 8 の配置を演算して表示し、オペレータへ知らせる。また、試薬使用量及び配置演算手段 8 0 は、所定の試薬 3 7 と、マイクロプレート 1 1 の 1 つのウェルに対する試薬の所望の分注量 3 8 と、マイクロプレート 1 1 のウェルの分注範囲 3 5 と、分注方向 3 6 の情報から、指定された試薬の使用量を演算すると共に試薬容器への試薬の配置を決定して、オペレータへ表示など

により知らせる、と共に図示されていない記憶装置に記憶される。こうすることにより、同一条件の場合には、再計算させることなく記憶されている演算結果を呼び出すことができ、計算に要する時間を省くことができる。

#### 【 0 0 1 8 】

更に、制御装置 3 は、予め入力された試薬反応試験の工程から、工程を実行する時間をシミュレーションして、自動分注装置 1 が時間設定手段 3 0 から入力された時間通りの動作を実行できるか否かを判断してオペレータへ知らせる自己判断機能 4 0 を備えている。

#### 【 0 0 1 9 】

上述した制御装置 3 が有する各機能を実行する時間の流れについて、図 6 に示したフローチャートに従い、その手順を説明する。処理ステップ 6 1 において、オペレータが実施したい工程を入力する。次に、分注チップ配置演算手段 7 0 と試薬使用量及び配置演算手段 8 0 を実行する。更に、自己判断機能 4 0 の処理において、自動分注装置 1 が時間設定手段 3 0 から入力された時間通りの動作を実行できるか否かを判断し動作不可能であれば、アラームを発して再度工程を入力するようにオペレータへ知らせる。実行可能であれば図 8 に示すような分注チップ 8 の配置と試薬の配置、及び試薬の使用量が表示され、オペレータはこの画面の指示に基づき各々をセットする。ここまでの準備作業を終えて、オペレータは作成した工程を実行させる（処理ステップ 6 2）。

#### 【 0 0 2 0 】

以下に、分注チップ 8 の配置を演算する分注チップ配置演算手段 7 0 について、図 7 に示すフローチャートと図 9 に示す工程表を参照しながら説明する。分注チップ 8 の配置を演算する際の前提条件として、分注チップ容器 9 a は左側の A 行から H 行方向へ、また分注チップ容器 9 b は手前の 1 列から 1 2 列方向へ分注チップ 8 を整列させることとする。先ず、処理ステップ 7 1 に示す初期化処理において、列カウンタに 1、行カウンタに A をセットする。図 9 に示す工程番号 1 において、分注する方向が ↑ なので、処理ステップ 7 2 では上下と判断して処理ステップ 7 6 へ進む。処理ステップ 7 6 では、分注範囲が第 1 列の A ~ E なので、列カウンタが示す 1 列の該当範囲 A ~ E へマークする。具体的には、図 2 に示

す分注チップ容器 9 b の第 1 列の A ~ E に分注チップ 8 をセットしてくださいという意味を表すマークを付ける。その後、処理ステップ 7 7 において、列カウンタをカウントアップして列カウンタの値は 2 となる。次に、工程が終了かを判断して（処理ステップ 7 5）次工程がある場合は、次の工程内容を調べるため、処理ステップ 7 2 へジャンプする。次工程となる工程番号 2 では分注の方向が→なので、処理ステップ 7 3 へ移行する。処理ステップ 7 3 では、マイクロプレート 1 1 の分注範囲がウェルを示す点（A, 2）から点（E, 1 2）で囲まれた範囲なので、列方向の第 2 ~ 1 2 の範囲を選択し、分注チップ容器 9 a を表す A 行の第 2 ~ 1 2 へマークする。その後、処理ステップ 7 4 において、行カウンタをカウントアップして行カウンタの値は B となる。以後、処理ステップ 7 5 で工程終了かを判断して、次工程がある場合には、工程番号 3 の内容を調べる。以下、上述した処理を行い、工程番号 3 で使用する分注チップ 8 の配置は、分注チップ容器 9 b を表す第 2 列の A ~ E にマークされる。このようにして、工程番号 1 0 まで 1 列若しくは 1 行ずつ処理し、表示部に表示したものが、図 8 に示す分注チップ 8 の配置 9 0 である。

## 【 0 0 2 1 】

なお、配置 9 0 において分注チップの配置マークを、各工程毎に使用させる分注チップ毎に色分けして表示しても良く、このような表示をすることにより更に分注チップ 8 の配置ミスがなくなる。なお、各工程毎の表示方法は記号や番号または文字であっても良い。

## 【 0 0 2 2 】

次に、試薬の使用量と試薬の配置を演算する試薬使用量及び配置演算手段 8 0 について、以下説明する。試薬の使用量については、設定された分注量と指定されたウェル数を乗じたものである。例えば、工程番号 1 においては、分注量が  $144\mu\text{L}$  で、ウェル数が 5 個なので、乗じると  $720\mu\text{L}$  となる。工程番号 2 においては、分注量が  $100\mu\text{L}$  で、ウェル数が  $11 \times 5$  個なので、これらに乗じると  $5500\mu\text{L}$  となる。別の工程で試薬が重複する場合は合計すれば良い。次に、試薬の配置については、図 7 に示したフローチャートと同様の処理を実行する。具体的には、分注する方向によって試薬容器 1 0 a にセットするか、試薬容

器 1 0 b にセットするかを判断し、指定された試薬から順番に配置を決定する。特に、反応停止試薬などは他の試薬とのコンタミネーションを避けたいため、オペレータが列を離して特別に配置を決定することができる。このようにして、試薬の使用量と試薬の配置を決定し、表示部に表示したものが、図 8 に示す試薬①～⑧の配置 9 1 と試薬の使用量 9 2 である。なお、オペレータは試薬の使用量 9 2 を参照し、デッドボリューム分を考慮して少し多めに試薬を注入することができる。

#### 【 0 0 2 3 】

なお、配置 9 1 においても、各工程毎に使用させる試薬毎に色分けして表示しても良く、このような表示をすることにより更に試薬の配置ミスがなくなる。なお、各工程毎の表示方法は記号や番号または文字であっても良い。また、同じ試薬を複数回使用する場合は、表示位置を分割して表示すれば良い。

#### 【 0 0 2 4 】

続いて自己判断機能 4 0 について説明する。上記したように、オペレータは実施したい試験工程、例えば図 9 に示すような工程表を作成し、それらの内容を制御装置 3 に入力する。制御装置 3 は、その入力された工程から実際の動作時間を計算する機能を有している。具体的には、図 5 に示すように、ロボット 5 を台形の加減速のパルス列制御で動作させるため、所定の加減速の傾き、最高速度、移動距離などから移動時間や分注動作時間などが計算できる。当然ながら、複数軸が同時に動作する場合は移動時間が長い物を選択する。図 5 に示す例では、X 軸と Y 軸が同時に移動して Y 軸の位置決めが完了した後に Z 軸を駆動し所定の高さまで移動させた後、分注チップ 8 内に試薬を吸引・吐出させるためにシリンジ軸を駆動するようにしてあり、これらの移動時間を計算する。また、一つ一つの動作は通信によって制御されるが、通信データ数と通信速度から通信時間が計算できる。よって、一つの工程を実行する各動作に要する時間と通信時間を合算することで、その工程の所要時間はシミュレーションできる。例えば、図 9 に示す工程番号 1 の場合は、分注チップ 8 を装着して、試薬 1 を吸引しマイクロプレート 1 1 へ分注する。その後分注チップ 8 を廃棄するといった各動作の時間と、動作命令に要した通信時間をそれぞれ計算して求め、それらを合計することにより、

工程番号 1 の動作時間を求める。このようにして、図 9 の所要時間の欄に示してあるように、制御装置 3 は各工程の運転時間を計算することができる。制御装置 3 に設けた自己判断機能 4 0 は計算して求めた運転時間から、所望の運転が設定された時間通りに運転できるか否かを判断し、オペレータへ知らせる。具体的には、図 4 に示すフローチャートのように、自己判断機能 4 0 は、工程の入力作業（処理段階 4 1）の後、動作時間のシミュレーションを実行する（処理段階 4 2）。その結果、時間設定手段 3 0 に設定された時間内に工程を実行することが可能かを判断し（処理段階 4 3）、動作可能であれば“OK”を画面へ出力し（処理段階 4 4）、動作不可能であれば“アラーム”を表示して（処理段階 4 5）、オペレータへ知らせる。

なお、シミュレーションの際に進行状況に合わせ、配置 9 0 に表示されている分注チップ 8 の使用状況や、配置 9 1 の試薬の使用状況及び、マイクロプレート 1 1 への分注状況を各工程毎に、表示部に表示（例えば色や記号または文字）することにより、オペレータへ正確にシミュレーションの進行状況が把握することができる。なお、このような表示はシミュレーション時だけではなく、実稼動中であっても良い。

#### 【 0 0 2 5 】

以下に、図 9 に示す工程を例にして実際の動作について説明する。先ず、オペレータは、マイクロプレート 1 1 の第 1 列の A～E のウェルに手作業で予め供試物を 6  $\mu$  L 添加し、シェーカー 1 3 にセットしてドアを閉じ、制御装置 3 に組み込まれた工程をスタートさせる。

工程番号 1 において、自動分注装置 1 は、分注チップ容器 9 b にセットされた第 1 列の A～E の分注チップ 8 を 5 個装着して、試薬容器 1 0 b の試薬 1 を 1 4 4  $\mu$  L 吸引し、シェーカー 1 3 上に置かれたマイクロプレート 1 1 の第 1 列 A～E のウェルへ分注する。なお、シェーカー 1 3 の振幅は約  $\pm 1$  mm 程で、マイクロプレート 1 1 のウェルの直径約 8 mm に対して十分小さいので、インキュベート動作しながらでも分注動作は可能である。分注動作が終了するとコンタミネーションを避けるため、分注チップ 8 は廃棄容器 1 4 へ廃棄する。

#### 【 0 0 2 6 】

工程番号 2 において、自動分注装置 1 は分注チップ容器 9 a にセットされた A 列の第 2 ～ 1 2 分注チップ 8 を 1 1 個装着する。この動作の前に分注ヘッド 6 は 9 0 度向きを変えて旋回動作を完了しておく。試薬容器 1 0 a の A に入っている試薬 2 から 1 0 0  $\mu$  L 吸引し、シェーカー 1 3 上のマイクロプレート 1 1 の A 列第 2 ～ 1 2 のウェルへ分注する。その後、再び試薬容器 1 0 a の A から試薬 2 を 1 0 0  $\mu$  L 吸引し、次は B 列の第 2 ～ 1 2 のウェルへ分注する。この動作を繰返し行い、マイクロプレート 1 1 の E 列まで実行して分注チップ 8 を廃棄する。

## 【 0 0 2 7 】

なお、分注ヘッド 6 の旋回方法は例えばステッピングモータやソレノイドなどのアクチュエータを用いて旋回させても良い。あるいは、円形部材を分注ヘッドに設け、それと当接可能となる位置に当接部材を本体に設け、円形部材と当接部材を接触させながら X 軸又は Y 軸に移動させることにより回転させるようにしても良い。なお、分注ヘッド 6 の旋回回転軸は分注ヘッド 6 の中心と一致させている。

## 【 0 0 2 8 】

工程番号 3 における希釈は、先ず分注ヘッド 6 を旋回させて分注チップ容器 9 b にセットされた第 2 列の A ～ E の分注チップ 8 を装着する。シェーカー 1 3 上のマイクロプレート 1 1 の第 1 列へ移動し、第 1 列 A ～ E のウェルの液に分注チップ 8 を浸し、液を吸って吐く攪拌動作を 5 回繰り返す。その後に 5 0  $\mu$  L 吸引し、隣の第 2 列 A ～ E のウェルへ 5 0  $\mu$  L 吐出すし、液を吸って吐く攪拌動作を 5 回繰り返す。同様に第 2 列から第 3 列へ 5 0  $\mu$  L 分注し、攪拌して希釈しする。このような操作を第 8 列まで繰り返して行い、第 8 列より吸引した 5 0  $\mu$  L と一緒に分注チップ 8 を廃棄容器 1 4 へ廃棄する。この工程によって、マイクロプレート 1 1 の第 1 列から第 8 列まで、希釈された供試物が生成される。

## 【 0 0 2 9 】

工程番号 4 では、マイクロプレート 1 1 を一定の温度、例えば 3 7  $^{\circ}$ C で 1 0 分間振盪させるインキュベートを実行する。制御装置 3 は 1 0 分間インキュベートした後に次の工程を実行する。

## 【 0 0 3 0 】

工程番号 5～9 は、マイクロプレート 1 1 の A～E 列に試薬を注入する工程であり、マイクロプレート 1 1 の各列毎に設けたタイマ A～タイマ E が、試薬の注入した時点から時間を計測するようになっており、以下説明する。

工程番号 5 では、分注ヘッド 6 の向きを 9 0° 旋回させ A 列の向きに旋回して、分注チップ容器 9 a にセットされた B 列第 1～1 2 の分注チップ 8 を装着する。次に試薬容器 1 0 a の B に入っている試薬 3 から 1 0 0  $\mu$  L 吸引し、シェーカー 1 3 上のマイクロプレート 1 1 の A 列第 1～1 2 のウェルへ分注する。その直後から、制御装置 3 はタイマ A を 0 クリアしてタイマ A を起動（カウントアップ）させる。タイマ A は例えば 1 0 0 0 分の 1 秒単位でカウントアップする。分注後、1 2 個の分注チップ 8 は廃棄容器 1 4 へ廃棄する。

工程番号 6 では、工程番号 5 と同様に、試薬容器 1 0 a の C に入っている試薬 4 を 1 0 0  $\mu$  L 吸引して、マイクロプレート 1 1 の B 列第 1～1 2 のウェルへ分注する。その直後から、制御装置 3 はタイマ B を 0 クリアしてタイマ B を起動する。

以後、工程番号 9 まで同様な動作を実行し、マイクロプレート 1 1 の C～E のそれぞれの列に試薬 5～7 を分注して、タイマ C、タイマ D、タイマ E を起動する。

分注作業に要する所要時間は各 5 0 秒なので、タイマ A に対してタイマ B は 5 0 秒遅れてスタートし、タイマ C はタイマ B に対して 5 0 秒遅れてスタートする。タイマ D、E も同様である。

工程番号 1 0 においては、試薬が注入されたマイクロプレート 1 1 を 3 7℃で 3 0 分間インキュベートした後に、停止試薬 7 5  $\mu$  L をマイクロプレート 1 1 の A～E の列に分注する。まず、分注チップ容器 9 a の G 列から分注チップ 8 を装着し、試薬容器 1 0 a の H にセットされた反応停止試薬である試薬 8 を 7 5  $\mu$  L 吸引する。時間設定手段 3 0 に設定された所望の反応時間である 3 0 分、つまり 1 8 0 0 秒とタイマ A の時間を比較しながらインキュベート動作を実行する。タイマ A が所望の時間 1 8 0 0 秒に達すると、試薬 8 をマイクロプレート 1 1 の A 列へ注入する。注入後は再び試薬 8 を吸引して、マイクロプレート 1 1 の B 列で待機し、タイマ B が 1 8 0 0 秒に達すると B 列へ試薬 8 を注入する。以後同じ動作



を繰り返し実行し、E列まで試薬8を注入して、各A～E列の試薬反応を停止させる。制御装置3は、それぞれのタイマA～タイマEで計測した時間、つまり、試薬を分注した直後から反応停止試薬を注入するまでの実際の時間を計測する。その時間はディスプレイに表示したり、図示していない記憶媒体やプリンタなどに記録することができる。なお、分注ヘッド6の反応時間が経過するまでの待機位置は必ずしもウェル上空で待機する必要はなく、分注チップ8内に吸引した反応停止試薬が滴下しても支障のない位置で待機させても良い。また、温度管理が厳しい停止試薬の場合は、分注チップ8内に停止試薬を吸引したまま放置すると、周囲温度により停止試薬の温度が変化してしまうので、反応時間が経過する直前で試薬容器10aのHから吸引するようにすれば良い。

#### 【0031】

以後の作業は、オペレータがマイクロプレート11を取り出して、反応生成物の蛍光強度を蛍光プレートリーダー（図示せず）などで測定する。

#### 【0032】

上述した時間設定手段30は、“インキュベート→停止液分注”の情報入力画面34に設けたが、時間管理が必要な試薬を分注する工程の情報入力画面34に設けても良い。反応開始試薬を注入してから時間を計測する計時手段31をマイクロプレート11の各列毎に設けてあるので、上述した動作と同様の運転が可能である事は容易に理解できる。

#### 【0033】

前記した工程例では、反応停止試薬を注入するまでの時間が30分であったが、この時間が例えば3分であった場合は、工程番号5を実行してから工程番号9を実行するまでの間に時間が経過してしまう。このような場合は、前述した自己判断機能40により、作成された工程から実際の工程時間をシミュレーションして、運転が可能かを確認することができる。つまり、例えば工程番号5の動作から反応停止試薬を注入するまでの時間に、次の作成された工程を実行しても間に合うかどうか判断できる。

#### 【0034】

また、上記した工程例では別々の試薬を同じ反応時間で試験するものであった

が、同じ試薬を供試物に添加して、列毎に別々の時間を設けて試験することも可能である。その場合は、試薬を対象となる範囲に注入した後に、各列毎に“インキュベート→停止液分注”で異なる時間を設定して実行させれば良い。このような試験の場合、もし工程実行の途中で、装置に不具合が発生したり、やむを得ない理由で装置を停止させてしまっても、工程終了後は、試薬を分注した直後から反応停止試薬を注入するまでの実際の時間を計時手段 3 1 が測定しているので、供試物の試験結果を活用できる。

#### 【0035】

なお、上記した実施例では、分注チップ 8 を廃棄しながら実施する例について説明したが、洗浄しながら使用する固定分注チップであっても構わない。また、9 6 ウェルのマイクロプレート 1 1 を用いた例を記述したが、更に微量を扱う 3 8 4 ウェル、1 5 3 6 ウェルのマイクロプレート 1 1 を対象とした分注ヘッド 6 を使用すれば、本発明の適用は容易である。

#### 【0036】

##### 【発明の効果】

本発明によれば、自動分注装置の制御装置に、予め設定されたマイクロプレートのウェルの分注範囲と、分注方向の情報から、分注チップ容器へセットすべき分注チップの配置を演算してオペレータへ指示する分注チップ配置演算手段を設けたので、オペレータが予め分注チップ配置を決定するなどの面倒な作業が不要となる操作性に優れた自動分注装置の制御装置を提供することができる。

また本発明によれば、予め設定された所定の試薬と、マイクロプレートの 1 つのウェルに対する試薬の所望の分注量と、マイクロプレートのウェルの分注範囲と、分注方向の情報から、指定された試薬の使用量を演算し、試薬の使用量と試薬容器への試薬の配置を演算してオペレータへ指示する試薬使用量及び配置演算手段を設けたので、使い勝手の良い自動分注装置を提供することができる。

##### 【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明の一実施例である自動分注装置の斜視図である。

【図 2】 分注チップ容器、試薬容器、マイクロプレート、廃棄容器の配置例を

示す図である。

【図 3】 本発明の一実施例である工程を作成する時の工程作成画面と計時手段を示す図である。

【図 4】 本発明の一実施例である自己判断機能を表すフローチャートである。

【図 5】 実行時間を計算する時のロボット動作の一例を示した図である。

【図 6】 工程入力から工程実行までの作業の手順を表したフローチャートである。

【図 7】 本発明の一実施例である分注チップ配置演算方法を表すフローチャートである。

【図 8】 本発明の一実施例である分注チップと試薬の配置及び試薬の使用量を示した図である。

【図 9】 代謝試験の工程表の一例である。

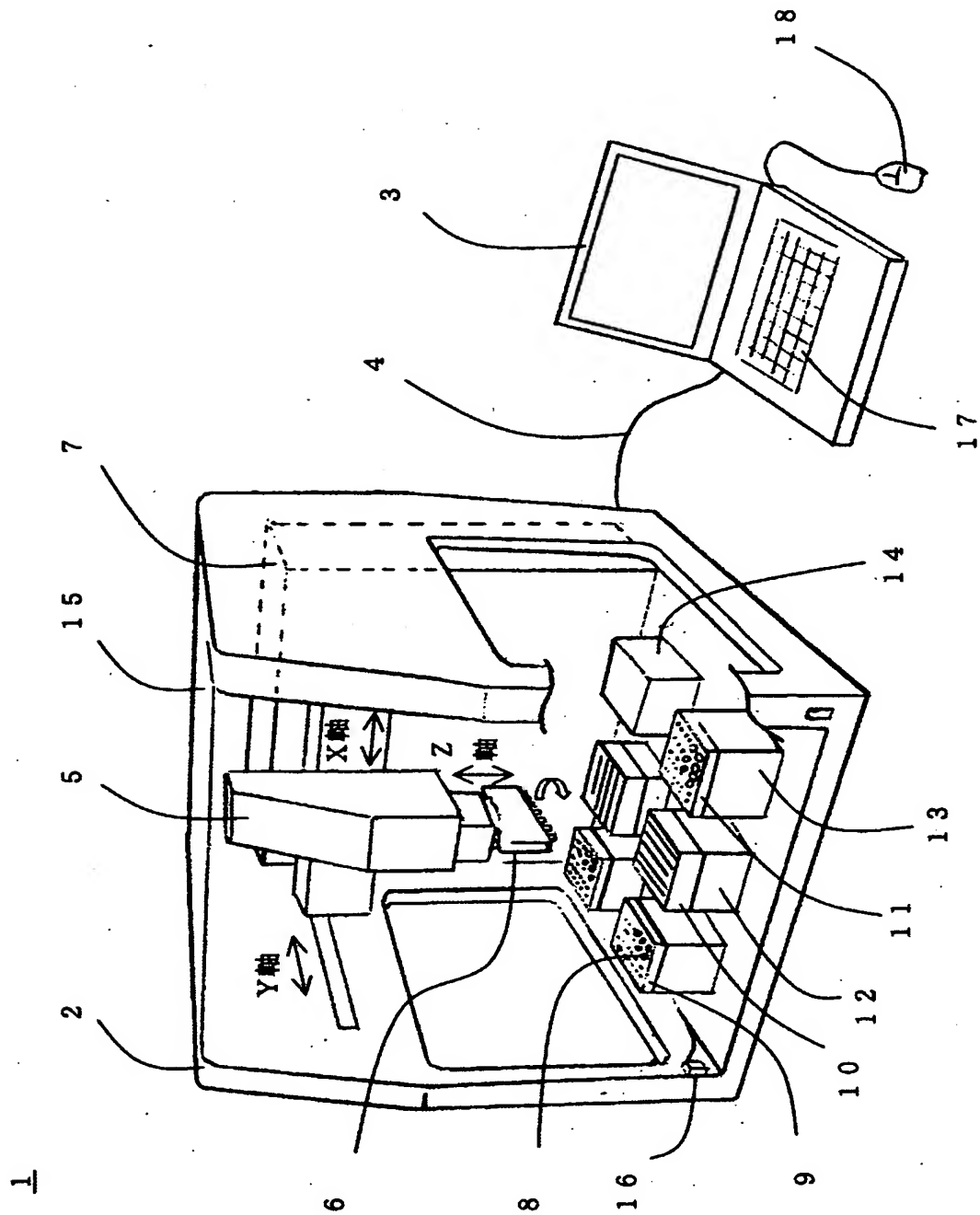
【符号の説明】

1 は自動分注装置、2 は自動分注装置本体、3 は制御装置、4 は通信ケーブル、5 は移送手段、6 は分注ヘッド、7 は回路部、8 は分注チップ、9 は分注チップ容器、10 は試薬容器、11 はマイクロプレート、30 は時間設定手段、31 は計時手段、34 は情報入力画面、35 は分注先のウェルの範囲指定、36 は分注方向、37 は試薬の設定・選択、38 は分注量の設定、40 は自己判断機能、70 は分注チップ配置演算手段、80 は試薬使用量及び配置演算手段である。

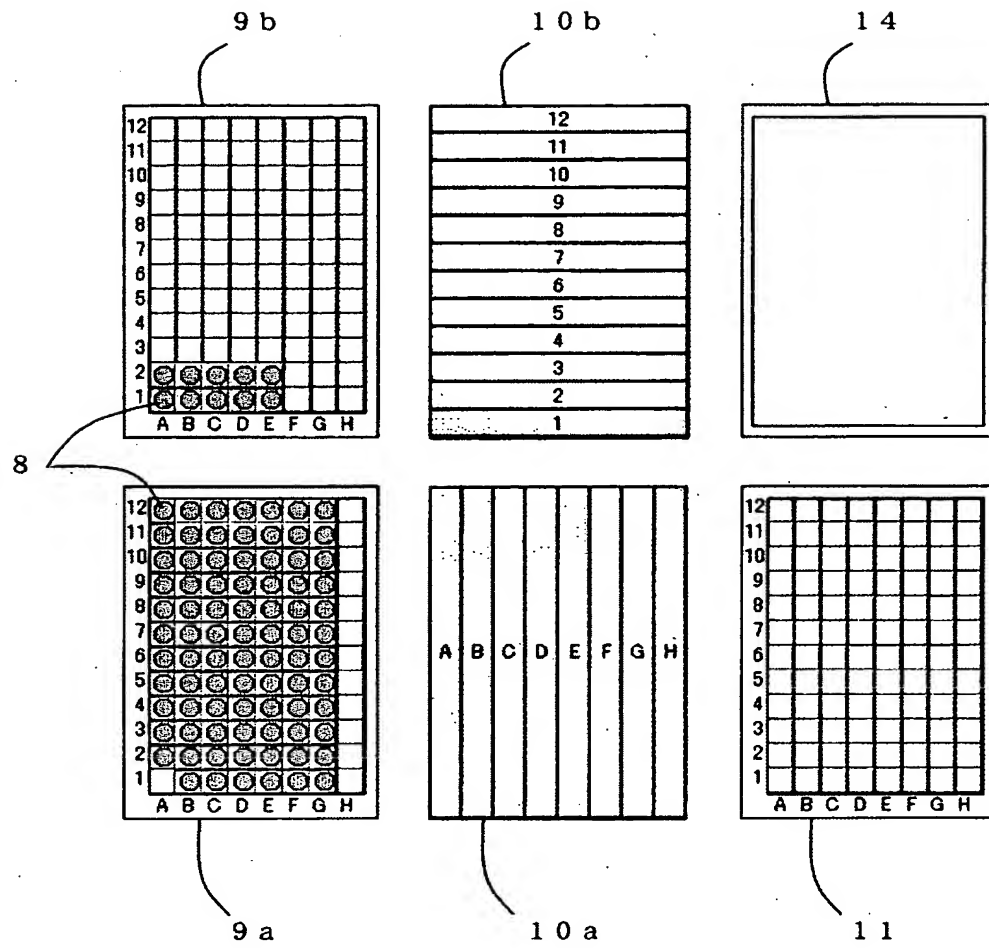
【書類名】

図面

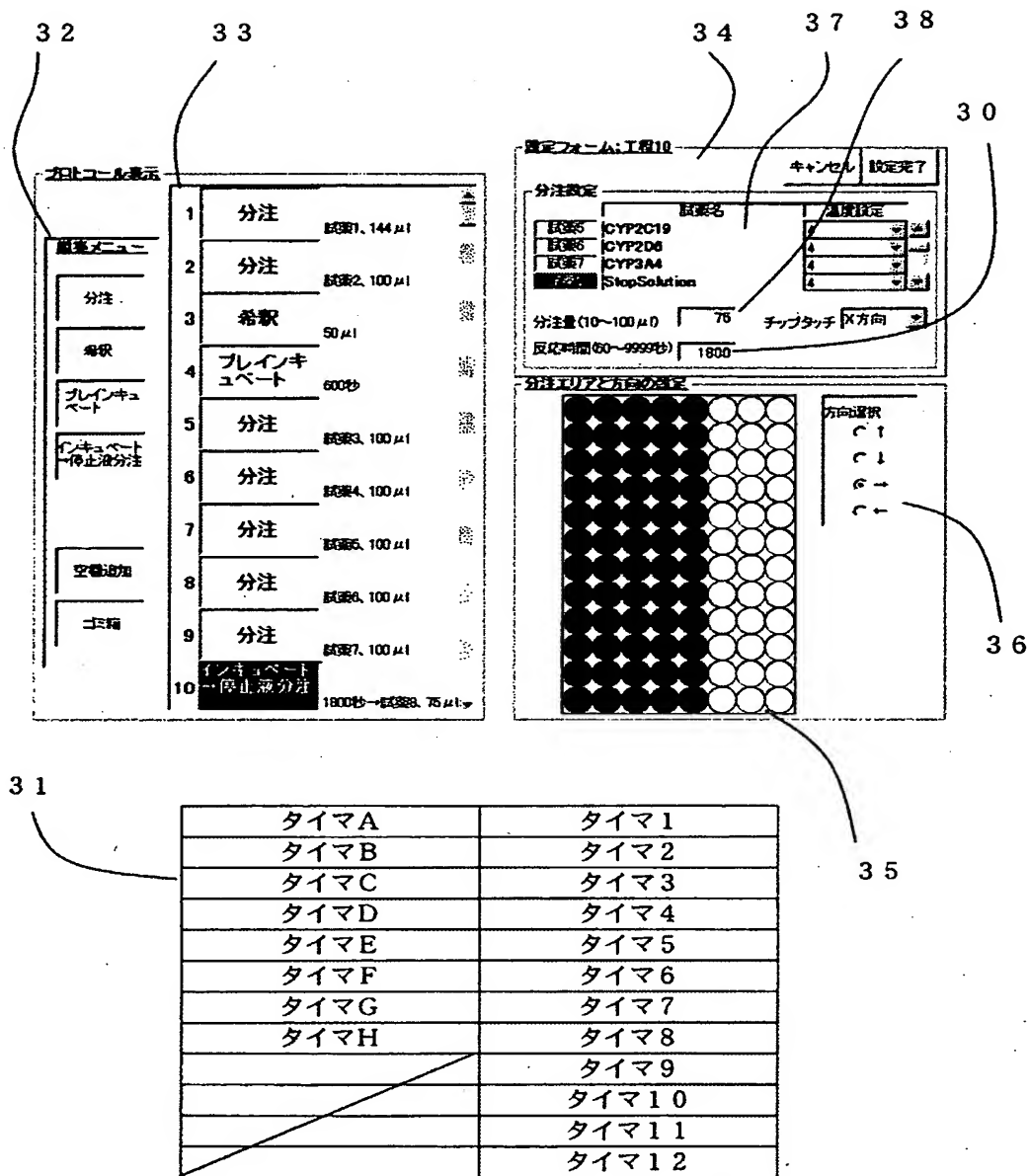
【図1】



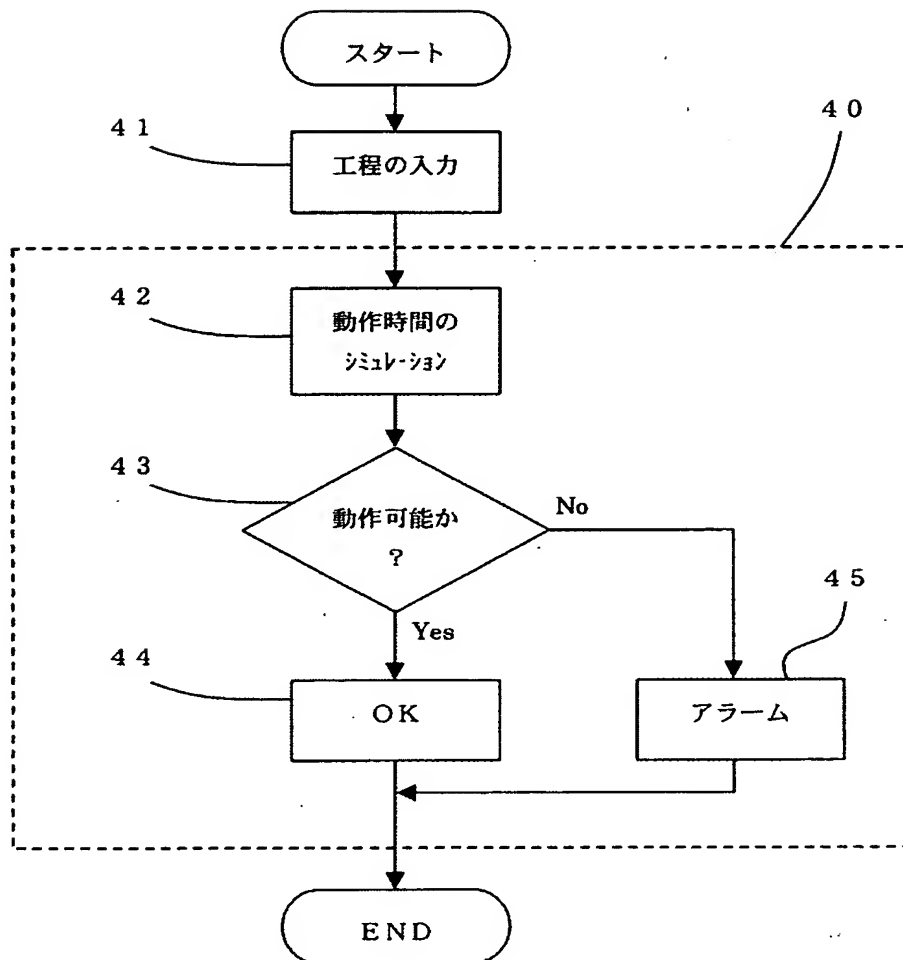
【図 2】



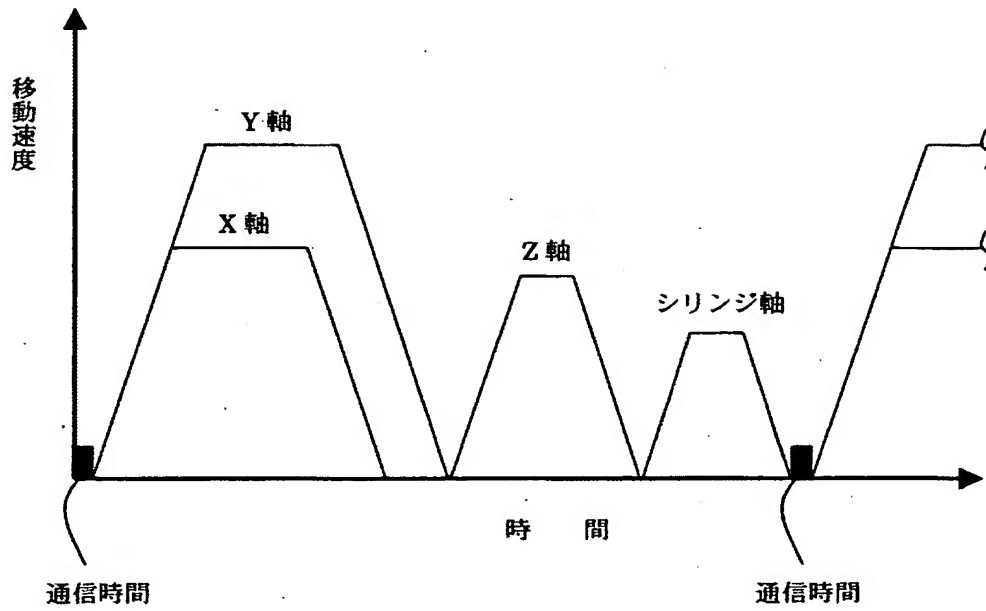
【図3】



【図 4】

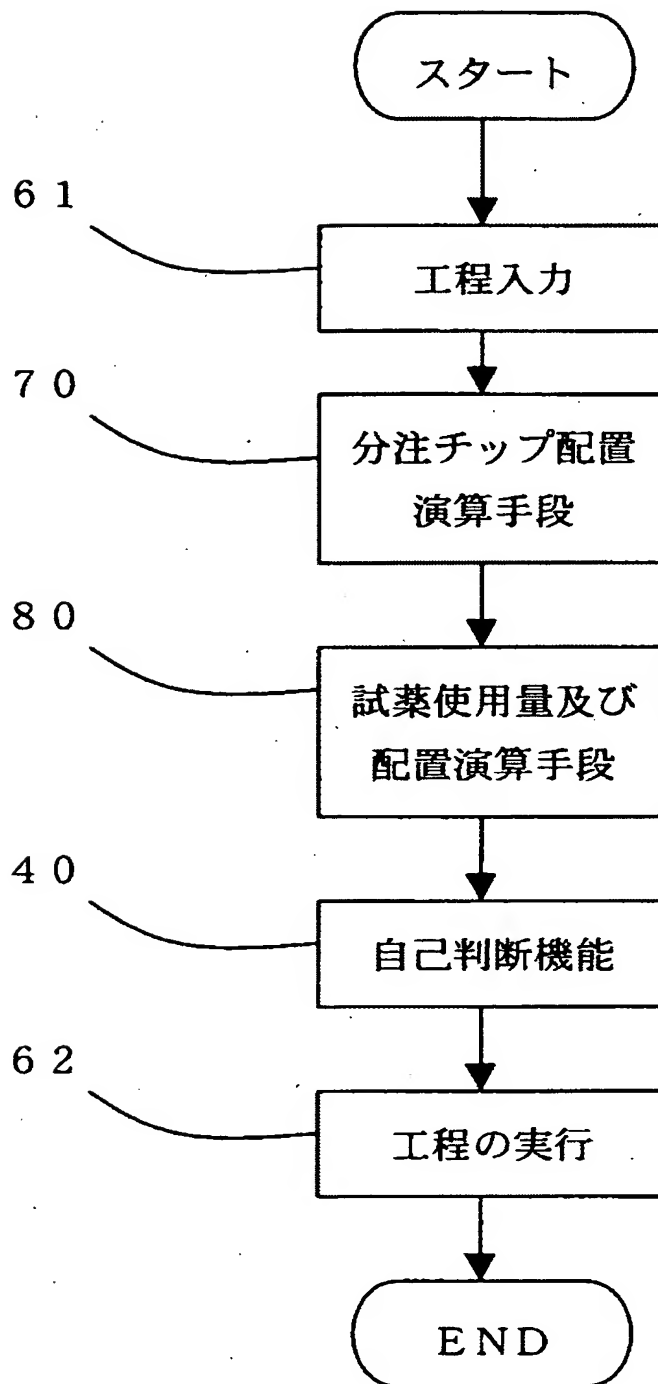


【図 5】

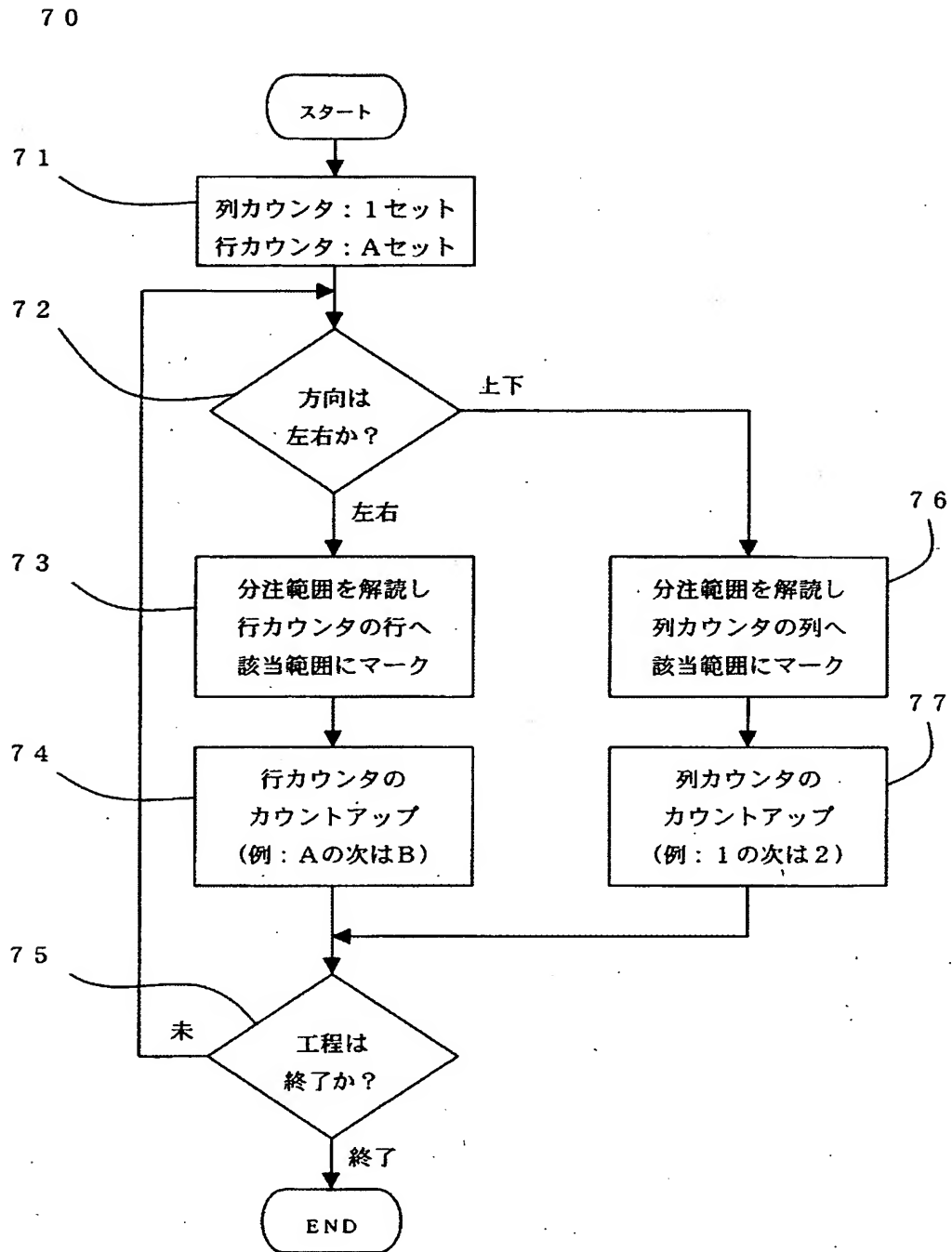




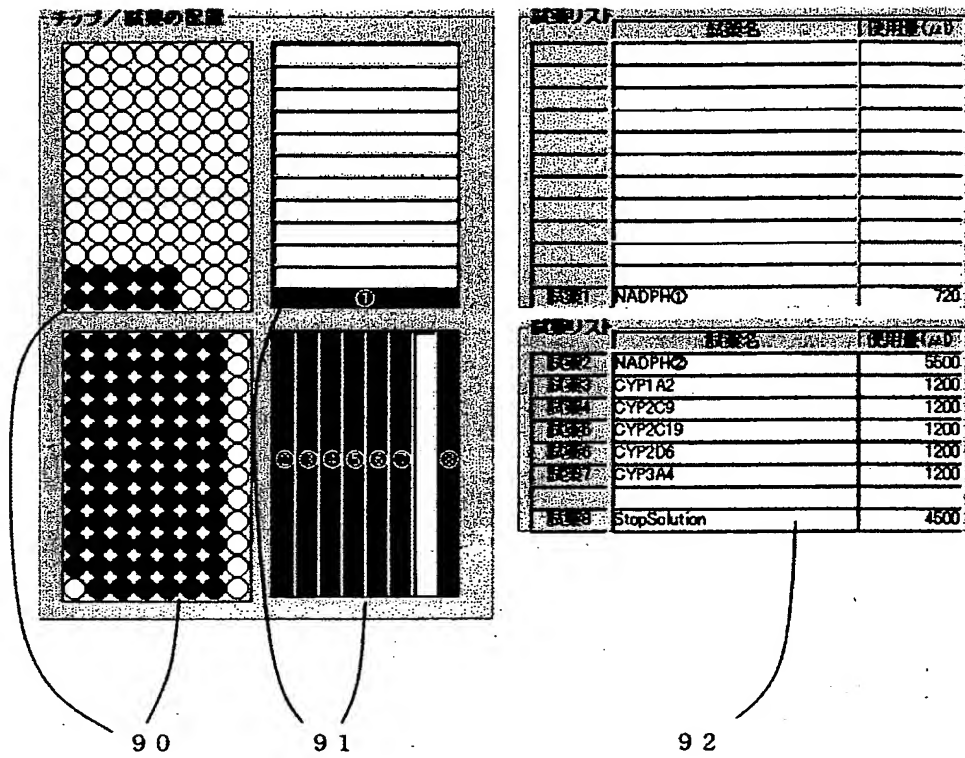
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【図 9】

工程番号	工程名	内容 (条件)	所要時間 (秒)
1	分注	第 1 列の A ~ E へ 試薬 1 を 1 4 4 $\mu$ L 分注、方向 $\uparrow$	6 2
2	分注	A 列の第 2 ~ 1 2 から E 列まで 試薬 2 を 1 0 0 $\mu$ L 分注、方向 $\rightarrow$	1 7 8
3	希釈	ピペティング 5 回 第 1 列の A ~ E から第 8 列まで 希釈分注量 5 0 $\mu$ L、方向 $\uparrow$	1 1 7
4	インキュベート	3 7 $^{\circ}$ C で 1 0 分間	6 0 0
5	分注	A 列の第 1 ~ 1 2 へ 試薬 3 を 1 0 0 $\mu$ L 分注、方向 $\rightarrow$	5 0
6	分注	B 列の第 1 ~ 1 2 へ 試薬 4 を 1 0 0 $\mu$ L 分注、方向 $\rightarrow$	5 0
7	分注	C 列の第 1 ~ 1 2 へ 試薬 5 を 1 0 0 $\mu$ L 分注、方向 $\rightarrow$	5 0
8	分注	D 列の第 1 ~ 1 2 へ 試薬 6 を 1 0 0 $\mu$ L 分注、方向 $\rightarrow$	5 0
9	分注	E 列の第 1 ~ 1 2 へ 試薬 7 を 1 0 0 $\mu$ L 分注、方向 $\rightarrow$	5 0
1 0	インキュベート $\rightarrow$ 停止液分注	3 7 $^{\circ}$ C で インキュベート 停止液注入時間 3 0 分	1 8 0 0
		A 列の第 1 ~ 1 2 から E 列まで 試薬 8 を 7 5 $\mu$ L 分注、方向 $\rightarrow$	2 2 0

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 マイクロプレートを用いた試薬反応試験において、分注チップ容器の整列穴の全てに分注チップをセットすれば良いという訳ではなく、予め、オペレータが適切な位置を決定して分注チップを配置しなければならず、また、試薬の使用量やその配置などもオペレータが計算して決定するという面倒な作業が必要であった。

【解決手段】 予め設定された所定の試薬と、マイクロプレートの1つのウェルに対する試薬の所望の分注量と、マイクロプレートのウェルの分注範囲と、分注方向の情報から、分注チップ容器へセットすべき分注チップの配置を演算する分注チップ配置演算手段と、試薬の使用量と試薬容器への試薬の配置を演算してオペレータへ指示する試薬使用量及び配置演算手段を制御装置に設けることにより解決できる。

【選択図】 図 3

特 2 0 0 2 - 3 3 4 4 3 1

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 2 - 3 3 4 4 3 1
受付番号	5 0 2 0 1 7 4 1 6 9 5
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0 0 9 0
作成日	平成 1 4 年 1 1 月 1 9 日

### < 認定情報・付加情報 >

【提出日】	平成14年11月18日
-------	-------------

次頁無

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号 [000005094]

1. 変更年月日 1999年 8月25日  
[変更理由] 住所変更  
住 所 東京都港区港南二丁目15番1号  
氏 名 日立工機株式会社